

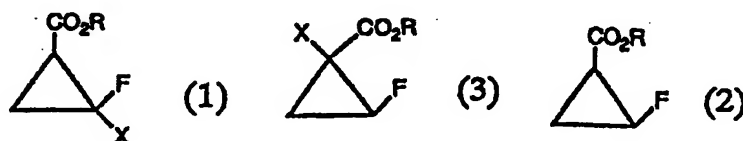


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <sup>-6</sup> <b>C07C 61/15, 51/347, 69/74, 67/317</b>	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO 95/04712</b>  (43) 国際公開日 1995年2月16日 (16.02.1995)
(21) 国際出願番号 POT/JP94/01280 (22) 国際出願日 1994年8月3日(03. 08. 94)  (30) 優先権データ 特願平5/194423 1993年8月5日(05. 08. 93) JP  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 秋葉敏文(AKIBA, Toshifumi)(JP/JP) 池谷孝信(IKEYA, Takanobu)(JP/JP) 川西弘文(KAWANISHI, Hirofumi)(JP/JP) 行本裕介(YUKIMOTO, Yusuke)(JP/JP) 神原新治(KAMIHARA, Shinji)(JP/JP) 江幡 勉(EBATA, Tsutomu)(JP/JP) 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : SELECTIVE DEHALOGENATION METHOD

(54) 発明の名称 選択的脱ハロゲン化法

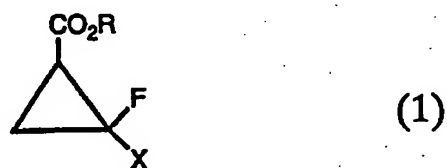


## (57) Abstract

A convenient process for producing a compound represented by general formula (2) by the catalytic hydrogenolysis of a compound represented by general formula (1) or (3) in the presence of a base, wherein R represents hydrogen or  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl; and X represents chlorine or bromine. The obtained compound can be used as an intermediate for producing medicines.

(57) 要約

式(1)



または式(3)



で表される化合物に、塩基存在下で接触的水素化分解反応を行い、式(2)



(上記式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)で表される化合物を簡便に製造し、この化合物は、医薬品の製造中間化合物として用いられる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BH	バーレーン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ						

## 明細書

## 選択的脱ハロゲン化法

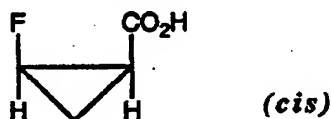
## 技術分野

本発明は、優れた抗菌剤として期待されるキノロン誘導体（特開平2-231  
5 475号）の製造に使用する原料化合物の新規な製法に関する。

## 背景技術

従来、下記構造式

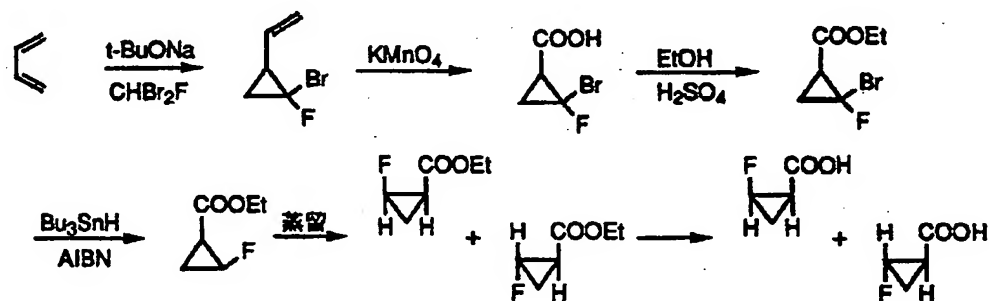
10



15

で示される1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸（カルボン酸置換基  
とフッ素原子とがシクロプロパン環の平面に関して同じ側に存在する化合物を示  
す。）は、次に示す工程によって製造されていた。すなわち、ブタジエンにプロ  
モフルオロカルベンを付加して1-ブロモ-1-フルオロ-2-ビニルシクロプロパン  
を製造し、次いでこの化合物のビニル基を酸化してカルボン酸化合物に変換し、  
さらにこれをエステル化合物とした後に脱ブロム化し、そしてシス配置を有する  
20 1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エステルをトランス配置の化  
合物から分離した後、エステルを加水分解してカルボン酸に変換する方法である（  
和歌山大学教育学部紀要 33, 33(1984)）。

25



しかしながら上記の方法は多段階の反応を必要とする他、脱ブロム化の工程では有毒でかつ高価な水素化トリブチルスズ ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) を使用しており、工業的に不利であることを免れ得なかった。

5 一方、2-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸を塩基存在下に接触的  
水素化分解反応に付して脱クロル化する方法が報告されている。しかし、この方  
法ではトランス配置の2-フルオロシクロプロパンカルボン酸が低収率で得られた  
のみであって、シス配置の2-フルオロシクロプロパンカルボン酸は得られていな  
10 かった〔ジャーナル オブ フルオライン ケミストリー (Journal of Fluorine  
Chemistry), 49, 127(1990)〕。

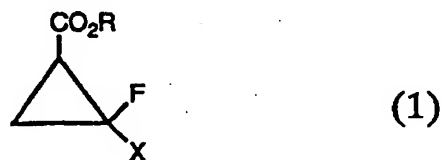
10 本発明の目的は、2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体、とりわけ1,2-  
シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体を安全かつ安価で工業的に有  
利に製造する方法を提供することにある。

#### 発明の開示

15 上記の実情に鑑み本発明者らは鋭意研究を行った。その結果、後述の式(1)  
で表される化合物(以下、化合物(1)という。また、他の番号で表される式の  
化合物についても同様とする。)を塩基存在下で、緩和な条件で接触的  
水素化分解反応を実施すると、全く予想外のことに脱ハロゲン化反応が立体保持で進行し  
、収率よく1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体  
20 が見出した。さらに、同条件下に後述の化合物(3)を処理しても同様に脱ハ  
ロゲン化反応が進行することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、式(1)

25



(式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子

または臭素原子を表す。)

で表される化合物に、塩基存在下で接触的水素化分解反応を行うことを特徴とする式 (2)

5



10 (式中、Rは前記の定義に等しい。)

で表される化合物の製法に関する。

さらに本発明は、式 (3)

15



20

(式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)

で表される化合物に、塩基存在下で接触的水素化分解反応を行うことを特徴とする式 (2)

25



(式中、Rは前記の定義に等しい。)

で表される化合物の製法に関する。

また本発明は、化合物（１）または化合物（３）を、１，２-ジアミノエタン存在下において、ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素を触媒として使用し、１気圧から５０気圧の範囲から選ばれる水素ガス圧の水素ガス雰囲気下にて処理することを特徴とする化合物（２）の製法に関する。

- ５ さらに本発明は、式（２）の化合物が１，２-シス体であって、 $-CO_2R$ 置換基部分とフッ素原子がシクロプロパン環に関して同じ側に存在している化合物である上記の製法に関する。

また本発明は、接触的水素化分解反応が、立体保持で進行する接触的水素化分解反応である前記の製法に関する。

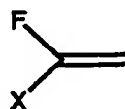
- １０ そして本発明は、処理が、立体保持で進行する反応からなる処理である前記の製法に関する。

本発明でいう接触的水素化分解反応とは、反応基質を溶液中において、各種の金属触媒から選ばれた触媒の存在下で水素ガス雰囲気下に処理を行ない、化合物（１）または化合物（３）に置換している塩素原子または臭素原子を水素原子に置換する反応を意味する。

１５

本発明の方法で使用される化合物（１）は例えば以下の方法によって得ることができる。すなわち、式（４）

２０



(4)

（式中、Xは塩素原子または臭素原子を表す。）

で表される化合物と式（５）

２５

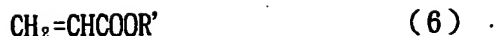


(5)

（式中、Rは水素原子または炭素数１から４のアルキル基を表す。）

で表される化合物とを、ロジウム等の触媒存在下で反応させる方法である。

また、化合物（３）は次に示す方法によって得ることができる。すなわち、式（６）



(式中、R' は水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表す。)

で表される化合物とジハロゲノ酢酸エステルとを、例えばエル・マッコイ (L.

McCoy) の方法 [エル・マッコイ, ジャーナル オブ アメリカン ケミカル

- 5 ソサエティ (L. McCoy, J. Am. Chem. Soc.), 80, 6568(1958)) に基づいて塩基存在下に反応させ、式 (7)



10

(式中、RおよびR' は、各々独立に炭素数1から4のアルキル基を表す。)

で表される化合物とした後に、通常使用される方法を用いて一方のエステル基を加水分解し、式 (8)

15



- 20 (式中、Rは炭素数1から4のアルキル基を表す。)

で表される化合物に導き、さらにこれを塩基存在下でフッ素ガスで処理する方法である。

- 化合物 (1)、化合物 (2) および化合物 (3) において、 $-\text{CO}_2\text{R}$  置換基は、Rが水素原子の場合はカルボキシル基であり、Rがアルキル基の場合はアル  
25 コキシカルボニル基である。このうちアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ノルマルブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、第三級ブトキシカルボニル基を挙げることができる。

また、化合物 (1) および化合物 (3) において、Xで表されるハロゲンは塩

素原子または臭素原子である。

本発明の製法において使用される触媒としては、通常の接触水素化反応で使用する金属触媒でよい。これらのうちで好ましい触媒としては、パラジウム-炭素あるいはパラジウム黒といったパラジウム触媒やラネーニッケル等を挙げることができる。

本発明の接触的水素化分解反応は塩基存在下を実施するが、使用する塩基としては無機塩基あるいは有機塩基のいずれであってもよい。このうち無機塩基としては例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属類や炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類を挙げることができる。一方、有機塩基としてはメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン等のアルキルアミン類、エタノールアミン等のアルカノールアミン類、1,2-ジアミノエタン、トリメチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン等のアルキレンジアミン類、ベンジルアミン等のアラルキルアミン類、ジシアンジアミド等、そしてピリジン、ピペリジン等の飽和もしくは芳香族複素環化合物等を例示することができる。これらの塩基のうちでは有機塩基が好ましく、特に1,2-ジアミノエタンが好ましい。

本発明の方法は、通常、原料化合物を溶液状態として実施するが、使用できる希釈剤または溶媒は反応に対して不活性であれば如何なるものも使用できる。例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、第三級ブチルアルコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ヘキサンまたはシクロヘキサン等の炭化水素類そして水を挙げることができる。これらのものを単独または混合溶媒として使用すればよい。

本発明の方法は水素ガス雰囲気下において実施するが、水素圧は、通常、1気圧から100気圧 (bar) の範囲の圧力から選ばれる。好ましくは1気圧から50気圧 (bar) の範囲から選ばれる水素ガス圧で実施するのがよい。

本発明の方法を実施する温度は、通常、0℃から80℃の範囲から選ばれるが、より好ましくは5℃から50℃の範囲から選ばれる温度である。

本反応を実施するには、1モルの化合物 (1) または化合物 (3) に対して、



塩基は0.55から11モルの範囲で使用し（反応の進行に伴い生成する酸性成分を除去するのに必要な塩基分を含む。）、必要十分量の触媒の存在下で、常圧の水素ガスまたは加圧した水素ガス雰囲気下において、数時間から数十時間に亘って、先に示した反応温度で水素化反応を実施すればよい。なお反応に際し、これらの

5 条件を適宜組み合わせることによって、化合物（1）の立体は保持したまま、しかも収率よく化合物（2）を得ることができる。また、化合物（3）からも、同様に化合物（2）を得ることができる。

本発明の方法を実施する際の反応条件の選択の目安は、“既に示した各種の条件の中から、全体としてより緩和な反応条件となるように選択する。”ということである。例えば、反応温度が高いときはより低圧の水素ガス圧に設定すればよいし、また水素ガス圧が高いときには反応温度をより低く設定すればよい。さらに、反応温度および水素ガス圧がいずれも高いときには反応時間を短時間にする等の方法を挙げることができる。

10

本発明の方法によって得られた1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体と、1,2-トランス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体は、通常

15 通常の分離方法によって、容易に分離できる。例えば、一般式（2）で表される化合物においてRがエチル基の化合物の場合、実施例に示した様に減圧蒸留によって容易に分離できる。

このようにして得られた1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導

20 体がエステルの場合は、酸もしくは塩基を用いる通常の加水分解または通常の接触的水素化分解によって、1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸に導くことができる。この加水分解は、例えば塩酸等の鉱酸とアルコール類の混合物中、あるいは水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ等の水溶液とアルコール類との混合物中で処理する等の条件を挙げることができる。1,2-シス-2-フルオロシ

25 クロプロパンカルボン酸は、特開平2-231475号記載の方法によって優れた抗菌剤であるキノロン誘導体に導くことができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例および参考例によりさらに詳細に説明するが、本発明は

これに限定されるものではない。なお、実施例中でシスまたはトランスと記載している化合物があるが、これはカルボン酸置換基部分とフッ素原子部分との配置によって定めたものである。即ち、シクロプロパン環に関してカルボン酸置換基部分とフッ素原子部分が同じ側にある場合をシスといい、異なる側にある場合をトランスという。

5      [参考例1]    2-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

シクロロメタン 10 ml にテトラキス(トリフェニルアセタト) ジロジウム 16.9 mg を加えて溶解した後、粉末のモレキュラーシーブス 4A、370 mg を加えた。

10    反応容器をドライアイス-アセトン浴に浸して1-クロロ-1-フルオロエチレン 1.0 g を溶解させた。この溶液の温度を零下35℃から零下40℃に保ちながら、アルゴンガス雰囲気下にジアゾ酢酸エチル 2.5 mmol のシクロロメタン溶液 5.3 ml を滴下した。この際、最初の半量を15分、残りの半量は30分をかけて滴下した。滴下終了後、反応液をゆっくり室温に戻した。ガスクロマトグラフィーによって

15    分析した結果、反応転化率 100%、収率91%、シス：トランス=1.59:1.0であることが判明した。この標記生成物の分析データは次の通りであった。

沸点：60 - 65 °C / 20 - 24 mmHg

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>):

シス体：

20    δ : 1.30(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.69(1H, td, J = 7.3, 9.3 Hz),  
2.24(1H, td, J = 7.8, 16.1 Hz),  
2.38(1H, ddd, J = 1.0, 7.8, 10.0 Hz), 4.22(2H, q, J = 7.3 Hz).

トランス体：

25    δ : 1.31(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.83 - 1.94(2H, m),  
2.54(1H, m), 4.23(2H, q, J = 7.3 Hz).

[参考例2]    2-第三級ブトキシカルボニル-1-クロロ-1-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

60%水素化ナトリウム 80 g をN,N-ジメチルホルムアミド 1000 ml に懸濁し、この懸濁液にアクリル酸第三級ブチルエステル 352 ml を氷冷下に30分で滴下し

た。次いでこの反応液にジクロロ酢酸メチルエステル 207 ml を内温が10℃を保つようにして 1.5時間で滴下した。滴下終了後、内温を10から20℃に保ち2時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて中性とした後、さらに水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。得られた残留物を減圧蒸留し、2-第三級ブトキシカルボニル-1-クロロ-1-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル、384 g (収率84%) が無色油状物として得られた。

沸点: 96 - 105℃/1 mmHg

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

- 10      1.44 and 1.49(9H, each s), 1.61(3/5H, dd,  $J = 6.8, 9.8$  Hz),  
          1.88(1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 2.10(2/5H, dd,  $J = 6.3, 7.8$  Hz),  
          2.37(2/5H, dd,  $J = 7.8, 9.8$  Hz), 2.60(3/5H, dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz),  
          3.78 and 3.81(3H, each s).

[参考例3]    2-クロロ-2-メトキシカルボニル-1-シクロプロパンカルボン

15    酸

2-第三級ブトキシカルボニル-1-クロロ-1-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル 158 gをジクロロメタン 350 ml に溶解し、ここへトリフルオロ酢酸 160 ml を加えて室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にn-ヘキサンを加えた。生じた結晶を濾取してn-ヘキサンで洗浄し、2-クロロ-2-メトキシカルボニル-1-シクロプロパンカルボン酸 116 g (収率97%) が無色結晶として得られた。

融点: 77.7 - 79.1 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

- 25      1.76(2/5H, dd,  $J = 6.8, 9.8$  Hz), 1.95(3/5H, dd,  $J = 6.3, 7.8$  Hz),  
          2.01(3/5H, dd,  $J = 5.8, 9.4$  Hz), 2.20(2/5H, dd,  $J = 6.8, 7.8$  Hz),  
          2.47(2/5H, dd,  $J = 7.8, 9.8$  Hz), 2.72(3/5H, dd,  $J = 7.8, 9.3$  Hz),  
          3.79 and 3.83(3H, each s).

[参考例4]    1-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸メチルエ  
ステル

2-クロロ-2-メトキシカルボニル-1-シクロプロパンカルボン酸 111 gに水 200 ml を加え、さらに水酸化ナトリウム 24.87 gを水 300 ml に溶解した溶液を氷冷撹拌下に加えカルボン酸ナトリウム塩とした。この水溶液にフッ化ナトリウム 52.25 g を加えた後、カルボン酸に対し1.3 当量の10%(v/v)フッ素ガス (窒素希釈: 600ml/min) を氷冷撹拌下に導入した。導入終了後、反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 8 - 9 とした後、ジクロロメタン 250 ml で2回抽出を行った。有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標記の化合物の粗生成物 75 g を得た (シス: トランス= 3 : 2)。また、分離した水層を塩酸で pH 2 - 3 に調整したのち、ジクロロメタン100 mlで2回抽出することにより、原料を 23.1 g 回収した。反応粗生成物の蒸留の結果、反応収率はシス体とトランス体を合わせて 76.4 % (原料回収分を除く) であった。この標記生成物の分析データは次の通りであった。

沸点;

シス体: 79 - 81 °C/40mmHg

トランス体: 83 - 85 °C/40mmHg

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>);

シス体:

δ: 1.63(1H, ddd, J = 12.2, 8.8, 6.8 Hz),

2.46(1H, ddd, J = 23.4, 8.8, 4.9 Hz),

3.85(3H, s), 4.88(1H, ddd, J = 63.0, 6.8, 4.9 Hz).

トランス体:

δ: 1.69(1H, ddd, J = 21.5, 8.3, 4.4 Hz),

1.98(1H, ddd, J = 16.6, 8.3, 6.8 Hz),

3.80(3H, s), 4.88(1H, ddd, J = 64.5, 6.8, 4.4 Hz).

実施例 1: 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

オートクレープにガラス内筒を入れ、この中に、2-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル 0.5 g (シス: トランス=1.4:1)、ラネーニッケル 0.5 ml およびエタノール 5 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 0.54 g を加え、加圧水素ガス雰囲気下 (50 kgf/cm<sup>2</sup>) に室温で24時間撹拌した。反応終了

後触媒を濾去した。反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、反応転化率 100%、収率 88.9 %、シス：トランス=1.4:1 であった。また、この標記生成物の分析データは次の通りであった。

沸点；

- 5        シス体：76.5 - 77 °C/30 mmHg  
         トランス体：63 - 64 °C/50 mmHg

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ；

シス体：

- δ：1.11 - 1.18(1H, m), 1.29(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75 - 1.84(2H, m),  
10        4.20(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.73(1H, dm, J = 65.1 Hz).

トランス体：

- δ：1.24 - 1.34(1H, m), 1.27(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41 - 1.49(1H, m),  
         2.04 - 2.11(1H, m), 4.14(2H, q, J = 7.1 Hz),  
         4.80(1H, dm, J = 63.5 Hz).

15        実施例 2：2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸

- オートクレーブにガラス内筒を入れ、この中に、2-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸 1.0 g (シス：トランス=1.2:1)、ラネーニッケル 1.0 ml およびエタノール 10 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 4.34 g を加え、加圧水素ガス雰囲気下 (10 kgf/cm<sup>2</sup>)、50°C で 24 時間攪拌した。反応終了後触媒を濾去し、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、反応転化率 100 %、収率 91%、シス：トランス=1.2:1 であった。また、この標記生成物の分析データは次の通りであった。

融点：

- シス体：73 - 74 °C  
25        トランス体：46 - 48 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ；

シス体：

- δ：1.18 - 1.29(1H, m), 1.78 - 1.89(2H, m), 4.80(1H, dm, J = 64.5 Hz),  
         10.26(1H, b).

トランス体：

$\delta$  : 1.31 - 1.42(1H, m), 1.49 - 1.60(1H, m), 2.04 - 2.13(1H, m),  
4.85(1H, dm,  $J = 63.5$  Hz), 10.20(1H, b).

実施例 3 : 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

- 5 オートクレーブにガラス内筒を入れ、この中に、2-ブロモ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル 211 mg (和歌山大学教育学部紀要 33, 33(1984)の方法によって得た。シス：トランス=0.8:1)、5%パラジウム-炭素 (55% 含水 (wet)) 40 mg およびエタノール 8 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 90 mg を加え、加圧水素ガス雰囲気下 ( $50 \text{ kgf/cm}^2$ ) に室温で48時間攪拌した。反応  
10 終了後、触媒を濾去し、標記化合物を含む反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、反応転化率95%、収率81%、シス：トランス=0.8:1 であった。

実施例 4 : 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

- 15 オートクレーブにガラス内筒を入れ、この中に、2-ブロモ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル 0.5 g (シス：トランス=0.8:1)、ラネーニッケル 0.5 ml およびエタノール 5 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 0.43 g を加え、水素ガス雰囲気下 ( $1 \text{ kgf/cm}^2$ ) 室温で24時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、標記化合物を含む反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、反応転化率 100%、収率78%、シス：トランス=0.8:1 であった。

20 実施例 5 : 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸

- オートクレーブにガラス内筒を入れ、この中に、2-ブロモ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸 183 mg (シス：トランス=0.8:1)、5%パラジウム-炭素 (55% wet) 20 mg およびエタノール 1.8 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 130 mg を加え、加圧水素ガス雰囲気下 ( $50 \text{ kgf/cm}^2$ ) 室温で24時間攪拌した。  
25 。反応終了後、触媒を濾去し、標記化合物を含む反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、反応転化率 100%、収率73%、シス：トランス=0.8:1 であった。

実施例 6 : 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸

オートクレーブにガラス内筒を入れ、この中に、2-ブロモ-2-フルオロ-1-シ

クロプロパンカルボン酸 0.5 g (シス：トランス=0.8:1)、ラネーニッケル 0.5 ml およびエタノール 5 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 0.49 g を加え、水素ガス雰囲気下 (1 kgf/cm<sup>2</sup>) に室温で24時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、標記化合物を含む反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、

5 反応転化率 100%、収率86%、シス：トランス=0.8:1 であった。

実施例7：2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

オートクレーブにガラス内筒を入れ、この中に、1-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル 0.5 g (シス：トランス=1.4:1)、ラネーニッケル 0.5 ml およびエタノール 5 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 0.18 g  
10 を加え、加圧水素ガス雰囲気下 (10 kgf/cm<sup>2</sup>) に室温で48時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、標記化合物を含む反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、反応転化率95%、収率81%、シス：トランス=0.3:1 であった。

実施例8：2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸

オートクレーブにガラス内筒を入れ、この中に、1-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸 0.5 g (シス：トランス=0.8:1)、ラネーニッケル 0.5 ml およびエタノール 5 ml を加えた後、1,2-ジアミノエタン 2.17 g を加え、加圧水素ガス雰囲気下 (10 kgf/cm<sup>2</sup>) に室温で24時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、標記化合物を含む反応液をガスクロマトグラフィーにより分析した結果、反応転化率 100%、収率57%、シス：トランス=0.1:1 であった。

20 上記参考例1および実施例1、3、4、7において使用したガスクロマトグラフィーの分析条件を以下に示す。

カラム： TC-WAX (GL Sciences) 30 m x 0.25 mm  $\phi$

カラム温度： 70°C

インジェクター温度： 200 °C

25 検出器温度： 200 °C

キャリアーガス： ヘリウム

保持時間：

2-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル

シス体：6.7 分、トランス体：6.2 分

2-ブロモ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル

シス体：13.9分、トランス体：12.7分

1-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル

シス体：9.4分、トランス体：10.9分

5 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸エチル

シス体：8.5分、トランス体：2.7分

上記実施例2、5、6、8において使用したガスクロマトグラフィーの分析条件を以下に示す。

10 カラム： Unisole F-200 (GL Sciences) 6 FT x 2 mm φ

カラム温度： 140 °C

インジェクター温度： 200 °C

検出器温度： 200 °C

キャリアーガス： 窒素

保持時間：

15 2-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸：12.5分

(シス体、トランス体とも同一保持時間であった。)

2-ブロモ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸；

シス体：7.0分、トランス体：4.5分

1-クロロ-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸：12.4分

20 (シス体、トランス体とも同一保持時間であった。)

2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸；

シス体：8.5分、トランス体：2.7分

#### 産業上の利用可能性

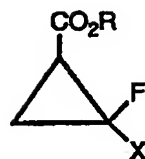
25 本発明の方法を用いれば、優れた抗菌剤であるキノロン誘導体の製造原料として有用な1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体を工業的に有利に製造することができる。



## 請求の範囲

## 1. 式(1)

5

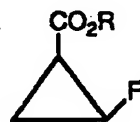


(1)

(式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子  
10 または臭素原子を表す。)

で表される化合物に、塩基存在下で接触的水素化分解反応を行うことを特徴とする式(2)

15



(2)

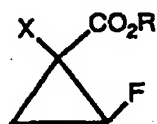
(式中、Rは前記の定義に等しい。)

20 で表される化合物の製法。

2. 接触的水素化分解反応が、立体保持で進行する接触的水素化分解反応である請求の範囲第1項記載の製法。

## 3. 式(3)

25

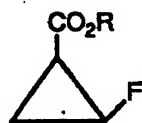


(3)

(式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)

で表される化合物に、塩基存在下で接触的水素化分解反応を行うことを特徴とする式(2)

5



(2)

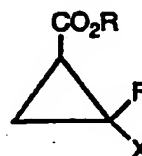
10

(式中、Rは前記の定義に等しい。)

で表される化合物の製法。

#### 4. 式(1)

15

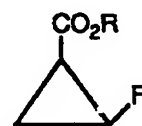


(1)

20 (式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)

で表される化合物を、塩基および金属触媒の存在下に水素ガス雰囲気下で処理することを特徴とする式(2)

25



(2)

(式中、Rは前記の定義に等しい。)

で表される化合物の製法。

5. 処理が、立体保持で進行する反応からなる処理である請求の範囲第4項に記載の製法。

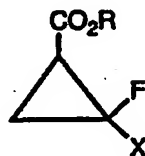
5 6. 金属触媒がラネーニッケルまたはパラジウム-炭素である請求の範囲第1項から第5項のいずれかに記載の製法。

7. 塩基が1,2-ジアミノエタンである請求の範囲第6項記載の製法。

8. 式(2)の化合物が1,2-シス体であって、 $-CO_2R$ 置換基部分とフッ素原子がシクロプロパン環に関して同じ側に存在している化合物である請求の範囲第7項記載の製法。

9. 式(1)

15

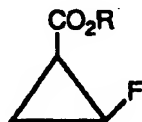


(1)

(式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)

20 で表される化合物を、1,2-ジアミノエタン存在下で、ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素を触媒として使用し、 $-1$ 気圧から50気圧の範囲から選ばれる水素ガス圧の水素ガス雰囲気下にて処理することを特徴とする式(2)

25



(2)

(式中、Rは前記の定義に等しい。)

で表される化合物の製法。

10. 処理が、立体保持で進行する反応からなる処理である請求の範囲第9項記載の製法。

11. 式(3)

5



10

(式中、Rは水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、Xは塩素原子または臭素原子を表す。)

で表される化合物に、1,2-ジアミノエタン存在下で、ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素を触媒として使用し、1気圧から50気圧の範囲から選ばれる水素ガス圧の水素ガス雰囲気下にて処理することを特徴とする式(2)

15



20

(式中、Rは前記の定義に等しい。)

で表される化合物の製法。

12. 式(2)の化合物が1,2-シス体であって、-CO<sub>2</sub>R置換基部分とフッ素原子がシクロプロパン環に関して同じ側に存在している化合物である請求の範囲第9項記載のいずれかに記載の製法。

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01280

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C61/15, 51/347, 69/74, 67/317

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07C61/15, 51/347, 69/74, 67/317

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP, A, 6-65140 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), March 8, 1994 (08. 03. 94), Claim, example, (Family: none)	1, 2
Y	JP, A, 2-78644 (Bayer AG.), March 19, 1990 (19. 03. 90), Claim, line 2, lower left column to line 4, lower right column, page 7 & EP, A2, 351650 & US, A, 5081283 & US, A, 5159111 & DE, A, 3824433	1, 2, 4-12
X	J. Fluorine Chem., Vol. 49, No. 1, (1990), Gassen, K.R., et al. "Fluorinated cyclopropanecarboxylic acids and their derivatives" P. 127-139	1, 2, 4-12
P, A	J, A, 6-157418 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), June 3, 1994 (03. 06. 94), Claim, (Family: none)	3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 20, 1994 (20. 10. 94)

Date of mailing of the international search report

November 1, 1994 (01. 11. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07C61/15, 51/347, 69/74, 67/317

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>3</sup> C07C61/15, 51/347, 69/74, 67/317

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP, A, 6-65140 (第一製薬株式会社), 8. 3月. 1994 (08. 03. 94), 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1, 2
Y	JP, A, 2-78644 (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 19. 3月. 1990 (19. 03. 90), 特許請求の範囲, 第7頁, 左下欄, 第2行-右下欄, 第4行 & EP, A2, 351650 & US, A, 5081283 & US, A, 5159111 & DE, A, 3824433	1, 2, 4-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 10. 94

国際調査報告の発送日

01. 11. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

船岡嘉彦 ㊞

4 H 9 1 5 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3445

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J. Fluorine Chem. , 第49巻, 第1号, (1990), Gassen, K. R. , et al. 「Fluorinated cyclopropanecarboxylic acids and their derivatives」 p. 127-139	1, 2, 4-12
P, A	J, A, 6-157418 (第一製薬株式会社), 3. 6月. 1994 (03. 06. 94), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**